

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## LDL-Cholesterin: Wie stark soll es gesenkt werden?

Paulweber B

*Journal für Kardiologie - Austrian*

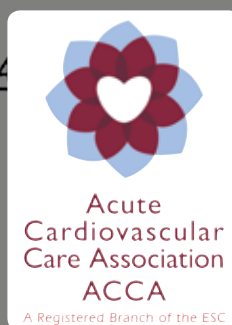
*Journal of Cardiology 2002; 9*

*(7-8), 307-316*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

## KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – [www.oegkm.net](http://www.oegkm.net)) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.



Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzenthemen sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatpender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

**Weitere Informationen:**  
[www.oegkm.net/kuki](http://www.oegkm.net/kuki)

---

Unterstützende Spenden erbeten an:  
**IBAN AT20 2011 1827 4316 6202**

---

# LDL-Cholesterin: Wie stark soll es gesenkt werden?

B. Paulweber

**Kurzfassung:** Der klinische Nutzen einer LDL-C-Senkung mittels Statinen wurde in zahlreichen Studien zweifelsfrei nachgewiesen. Die im letzten Jahr veröffentlichten ATP III-Richtlinien stellen eine gute und praxisnahe Hilfestellung für die Entscheidung dar, ob eine Statintherapie eingeleitet und welche Zielwerte angestrebt werden sollen. Die wichtige Frage, ob eine noch aggressivere LDL-C-Senkung zu niedrigeren Zielwerten, als sie in diesen Richtlinien empfohlen werden (unter 80 mg/dl), einen zusätzlichen Nutzen bringt, ist noch nicht beantwortet. Wenn ein solcher Zusatznutzen erzielbar ist, so muß er jedenfalls gegen das möglicherweise erhöhte Nebenwirkungsrisiko einer dazu erforderlichen hochdosierten Statintherapie abgewogen werden. Es ist zu erwarten, daß die Ergebnisse laufender randomisierter Doppelblindstudien zur Klärung dieser Frage in den nächsten Jahren wesentlich beitragen werden. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der Heart Protection Study legen den Schluß nahe, daß bei Hochrisikopatienten eine LDL-Senkung im Ausmaß von 30–40 % in jedem Fall erfolgen sollte, auch wenn ein niedriger Ausgangswert des LDL-C vorliegt. Aufgrund von Daten der SAPHIR-Studie (Salzburger Atherosklerose-Präventionsprogramm bei Personen mit hohem Infarkt-Risiko) kann abgeschätzt werden, daß ge-

mäß ATP III etwa 20 % der Männer zwischen 40 und 55 Jahren und etwa 8 % der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren mit einem Statin behandelt werden sollten. Ein neues hochpotentes Statin (Rosuvastatin), mit dem die empfohlenen Zielwerte noch besser als mit bisher verfügbaren Statinen erreicht werden können, steht kurz vor der Markteinführung. Ezetimibe ist ein Vertreter einer neuen Medikamentenklasse, der selektiven Cholesterinresorptionshemmer. Die Kombination einer niedrigen Statindosis mit Ezetimibe führt zu einer sehr effektiven LDL-C-Senkung, die in derselben Größenordnung liegt, wie sie durch Maximaldosen hochpotenter Statine erzielt werden kann.

**Abstract: LDL-Cholesterol: How Low Should It Go?** The beneficial effect of LDL-cholesterol (LDL-C) lowering by statins has been clearly demonstrated in numerous studies. Last year updated guidelines have been issued by the Adult Treatment Panel III (ATP III) of the National Cholesterol Education Program, which provide a good basis for clinicians in their decision, when a cholesterol lowering therapy should be initiated and to which targets plasma LDL-C levels should be lowered. The important question, whether a more aggressive therapy to even lower targets (as recom-

mended in these guidelines, below 80 mg/dl) would bring additional benefit, is still unanswered. If such an additional benefit can be achieved, it has to be weighed against possible side effects of a high dose statin therapy. It can be expected, that results of ongoing trials addressing this question will finally settle this issue. The recently published results of the British Heart Protection Study (HPS) strongly suggest that in high risk patients LDL-C should be lowered by 30–40 % irrespective of baseline LDL-C levels. Based upon data from the SAPHIR-Study (Salzburg Atherosclerosis Prevention Program in subjects at High Individual Risk) it can be estimated that following the ATP III guidelines approximately 20 % of middle aged men (40–55 years) and 8 % of middle aged women (50–65 years) should receive statin therapy in our country. A new very potent statin (rosuvastatin), by which LDL goals can be achieved in a higher percentage of patients than with currently available statins will soon be available. Ezetimibe is the first representative of a new class of cholesterol lowering drugs, the selective cholesterol absorption inhibitors. Combination of the starting dose of a statin with ezetimibe lowers LDL-C to a similar extent as the maximal dose of one of the most potent statins. **J Kardiol 2002; 9: 307–16.**

## ■ Einleitung

Die Lipid-Hypothese der Atheroskleroseentstehung wurde in den letzten 10 Jahren durch die Ergebnisse von 6 großen Endpunktstudien (4S [1], CARE [2], LIPID [3], WOSCOPS [4], HPS [5]), in denen durch eine 25- bis 37%ige Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowohl bei Personen mit als auch ohne Manifestationen der koronaren Herzkrankheit konsistent um etwa 30 % reduziert wurde, eindrucksvoll bestätigt. In drei dieser Studien (4S, LIPID, HPS) konnte zudem bewiesen werden, daß durch diese Intervention auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann (Tabelle 1).

Diesen Studien ging eine Serie von Statin-Interventionsstudien mit angiographischen Endpunkten voraus, die im wesentlichen ähnlich günstige Ergebnisse brachten.

Aufgrund dieser Daten besteht heute kein Zweifel daran, daß die Behandlung mit einem Statin eine der effektivsten Maßnahmen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos darstellt. Dennoch gibt es zu einigen Fragen weiterhin kontroverse Standpunkte. Dazu zählen besonders:

1. Wer soll mit einem Statin behandelt werden?
2. In welchem Ausmaß bzw. zu welchem Zielwert soll das LDL-C gesenkt werden?

Im Mai 2001 wurden vom Adult Treatment Panel III des National Cholesterol Education Programs neue Empfehlungen veröffentlicht, die praxisgerechte Richtlinien zur Beantwor-

tung der beiden Fragen enthalten [6]. Vor Darstellung dieser Richtlinien scheint es angebracht, einige grundlegende Überlegungen zu den angeführten Fragen anzustellen.

## ■ Wer soll mit einem Statin behandelt werden?

Das Risiko/Nutzen- bzw. das Kosten/Nutzen-Verhältnis ist um so günstiger, je höher das absolute Risiko der Person ist, bei der eine medikamentöse Lipidsenkung durchgeführt wird.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des absoluten Risikos und dem Ausmaß der absoluten Risikoreduktion, die durch eine Statintherapie erzielt werden kann. Dies hat zur Folge, daß die Zahl der Personen, die behandelt werden müssen, um ein bestimmtes Ereignis zu verhindern, umgekehrt proportional zur Höhe des absoluten Risikos dieser Person steht, ein derartiges Ereignis zu erleiden. Dieser Zusammenhang wird sehr anschaulich durch die „Number needed to treat for benefit“ (NNT) ausgedrückt [7]. Sie stellt den reziproken Wert der absoluten Risikoreduktion (in %) dar:  $NNT = 100 / \text{abs. Risikoreduktion (in \%)}$ . Bei gleichem Ausmaß der relativen Risikoreduktion wird daher die NNT größer, wenn das absolute Risiko sinkt. Dies geht klar aus Tabelle 1 hervor. Das absolute Fünfjahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis betrug in der 4S-Placebogruppe 28 %, in der Verumgruppe dagegen 19,4 %. Dies ergibt eine absolute Risikoreduktion von 8,6 % und damit eine NNT von 12. In der AFCAPS/TexCAPS-Studie betrug die absolute Risikoreduktion nur 2 %. Damit lag in dieser Population die NNT bei 50. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, daß der Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumgesamt- oder

Aus der Landesklinik für Innere Medizin I, Salzburg.

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. med. Bernhard Paulweber, A. ö. Landeskrankenanstalten, Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg; E-Mail: b.paulweber@lks.at

LDL-Cholesterins von der Gegenwart weiterer Risikofaktoren und damit vom absoluten Gesamtrisiko stark beeinflusst wird. Dieser Zusammenhang ist anschaulich in Abbildung 1, die auf Daten der PROCAM-Studie beruht, dargestellt [8]. Daraus geht hervor, daß bei hohem Gesamtrisiko ein wesentlich stärkerer Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und koronarem Risiko (steilerer Kurvenverlauf) besteht als bei niedrigem Gesamtrisiko. Dies bedingt, daß der durch eine 30%ige LDL-Senkung erzielbare Benefit bei hohem Gesamtrisiko wesentlich größer ausfällt als bei niedrigem Gesamtrisiko. Die Abbildung 1 verdeutlicht noch einen zweiten Sachverhalt. Durch den kurvilinearen Zusammenhang zwischen LDL-C und koronarem Risiko führt die gleiche prozentuelle LDL-Senkung bei einem niedrigeren Ausgangswert zu einer geringeren absoluten Risikoreduktion als bei einem höheren Ausgangswert.

Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wird heute als Grundlage der Therapieentscheidung allgemein die Abschätzung des absoluten kardiovaskulären Risikos empfohlen. Als Werkzeuge dafür können Risikotabellen, Risiko-Scores oder computergestützte Risikokalkulationsprogramme herangezogen werden. Die von der European Task Force empfohlenen Tabellen beruhen auf Daten der Framingham-Studie und beziehen sich auf sogenannte weiche Endpunkte (tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt, Sekundenherztod, Angina pectoris) [9]. Die ATP III-Risikotabellen beruhen ebenfalls auf Framingham-Daten, beziehen sich aber nur auf harte Endpunkte (tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt, Sekun-

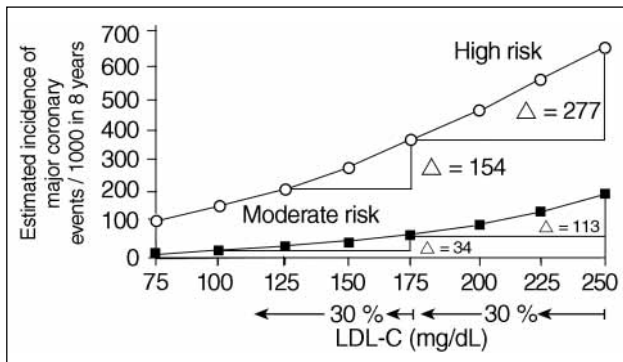


Abbildung 1: Absolutes Risiko und Nutzen der LDL-C Senkung (mit freundlicher Genehmigung aus [8])

denherztod) [6]. Der von der International Task Force publizierte Algorithmus basiert auf den Ergebnissen der männlichen Population aus der PROCAM-Studie und berücksichtigt ebenfalls nur harte Endpunkte [8, 10]. In der Tabelle 2 sind jene Risikofaktoren zusammengefaßt, die in den verschiedenen Risikoalgorithmen Berücksichtigung finden.

Über folgende Internetadressen sind die verschiedenen Risikokalkulationsprogramme abrufbar:

International Task Force:  
[www.chd-taskforce.de](http://www.chd-taskforce.de)

National Cholesterol Education Program (ATP III):  
[www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm)

Das koronare Zehnjahresrisiko von Patienten in der Sekundärprävention liegt nahezu immer über 20 %. Personen, deren Zehnjahresrisiko diese Schwelle überschreitet, werden daher im allgemeinen als Hochrisikopersonen bezeichnet. Es besteht heute Einigkeit darüber, daß bei diesem Personenkreis eine aggressive Lipidsenkung in jedem Fall indiziert ist.

Tabelle 2: Übersicht der in den verschiedenen Algorithmen berücksichtigten Risikofaktoren

Risikofaktor	Framingham- Alg.	ATP III	Europ. Task Force	PROCAM- Alg.
Alter	✓	✓	✓	✓
Geschlecht	✓	✓	✓	✓
Fam.-Anamnese	-	✓	-	✓
Rauchen	✓	✓	✓	✓
Syst. Blutdruck	✓	✓	✓	✓
Total-C	✓	✓	✓	-
LDL-C	-	-	-	✓
HDL-C	✓	✓	-	✓
TG	-	-	-	✓
Diabetes	✓	✓*	✓	✓
Angina pectoris	✓	-	-	✓
LVH	✓	-	-	-

\* In ATP III wird das Vorhandensein eines Diabetes als KHK-Äquivalent betrachtet (siehe unten)

Tabelle 1: Reduktion des kardiovaskulären Risikos in den 6 großen Statinstudien mit harten klinischen Endpunkten

Studie	n, +/- KHK	Dauer [Jahre]	LDL-C zu Beginn [mg/dl]	LDL-C unter Th. [mg/dl]	% LDL-Senkung	Statin [mg]	KHK-Inz.* [%] (Plac.)	KHK-Inz.* [%] (Statin)	Rel. RR [%]	Abs. RR [%]	NNT** (5a)
4S	4.444 + KHK	5,4	188	120	-35	Simva 20-40	28,0	19,4	-34	-8,6	12
CARE	4.159 + KHK	5,0	139	98	-28	Prava 40	13,2	10,2	-24	-3,0	34
LIPID	9.014 + KHK	6,1	150	112	-25	Prava 40	15,9	12,3	-24	-3,6	28
HPS	20.536 ± KHK	5,5	?	?	-37	Simva 40	19,9	25,4	-24	-5,5	18
WOSCOPS	6.595 - KHK	4,9	192	140	-26	Prava 40	7,5	5,3	-29	-2,2	46
AFCAPS	660 - KHK	55,2	150	115	-26	Lova 20-40	5,5	3,5	-37	-2,0	50

\* Nichttödl. MI oder KHK-Tod in WOSCOPS, CARE und LIPID; nichttödl. und tödl. MI, instab. AP, plötzl. Herztod in AFCAPS; nichttödl. MI, KHK-Tod und überlebte Reanimation in 4S; „major vascular events“ in HPS  
 \*\* Number needed to treat (für 5 Jahre), um ein Ereignis zu verhindern

## ■ In welchem Ausmaß/zu welchem Zielwert soll das LDL-C gesenkt werden?

Diese Frage ist wesentlich schwieriger zu beantworten. Ein wichtiger Punkt dabei ist, ob das Ausmaß der Senkung (relativ oder absolut) oder der erreichte Zielwert besser mit der damit verbundenen Risikoreduktion korreliert. In den bisher durchgeführten Statinstudien wurden LDL-C-Senkungen zwischen 25 und 40 % erzielt. Damit konnte das Risiko um etwa 30 % reduziert werden. Eine wichtige Frage ist nun, ob eine deutlich stärkere Senkung (wie sie mit hohen Statindosen erreichbar ist) zu einer stärkeren Risikoreduktion führen würde. Oder anders formuliert, ob bei Patienten mit durchschnittlichen LDL-C-Ausgangswerten (etwa 150 mg/dl) das Erreichen sehr niedriger Zielwerte (unter 80 mg/dl) einen zusätzlichen Benefit bringen würde.

Zu dieser Fragestellung gibt es eine Reihe ausgezeichneten Übersichtsartikel [7, 11–19]. In diesem Rahmen kann die Thematik nur kurz abgehandelt werden. Die Frage läßt sich in 3 Teilaspekte zerlegen.

- a) Wie sieht die Form der Kurve aus, die den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-Senkung und dem Ausmaß der Risikoreduktion beschreibt?
- b) Was ist der beste Surrogatparameter für die Abschätzung des therapeutischen Effektes der Statintherapie?

Erst nach Beantwortung dieser beiden Fragen ist es möglich, eine Antwort auf die dritte Frage zu suchen:

- c) Was ist der beste LDL-C-Zielwert für die Lipidsenkung?

### Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und Risikoreduktion

Zur Beantwortung dieser Frage werden meist zunächst die Ergebnisse epidemiologischer Studien (MRFIT [20], Framingham [21], PROCAM [10], ARIC [22]) herangezogen, in denen ein kurvilinear Zusammenhang zwischen der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels und dem koronaren Risiko beobachtet wurde. In solchen Studien hatte sich gezeigt, daß das kardiovaskuläre Risiko mit fallendem Gesamt- und LDL-Cholesterin kontinuierlich abfällt, ohne daß ein eigentlicher Schwellenwert für das Risiko feststellbar wäre. Im Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [20], in dem mehr als 350.000 gescreente Personen über 12 Jahre beobachtet wurden, wiesen Personen mit Gesamtcholesterinwerten unter 167 mg/dl die niedrigste kardiovaskuläre Mortalität auf. Allerdings war die Abnahme des kardiovaskulären Risikos mit sinkendem Cholesterinspiegel nicht linear, sondern sie verlief kurvilinear (ähnlich wie in Abbildung 1). Wie bereits ausgeführt bedeutet das, daß eine Senkung bei hohen Cholesterinausgangswerten eine wesentlich stärkere Abnahme des absoluten kardiovaskulären Risikos erwarten läßt, als dies bei niedrigen Ausgangswerten der Fall ist. Allerdings geben die angeführten epidemiologischen Studien keine Auskunft über den Zusammenhang bei sehr niedrigen LDL-C-Werten, da Personen mit solchen Werten kaum in den untersuchten Studienpopulationen repräsentiert waren. Deshalb greift man hier meist auf die Daten von Studien aus Ländern zurück, in denen der Cholesterinspiegel deutlich niedriger als in den westlichen Industrieländern liegt. In der Shanghai-Studie

zeigte sich, daß der Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und koronarem Risiko auch im Bereich unter 200 mg/dl gegeben ist [23]. Fraglich ist allerdings, ob die Ergebnisse dieser Studie ohne weiteres auf Länder mit einem völlig anderen Risikoprofil (wie dies in den westlichen Industrieländern der Fall ist, in denen das metabolische Syndrom eine dominierende Rolle als kardiovaskulärer Risikofaktor einnimmt) übertragen werden können.

Die Daten von Interventionsstudien deuten ebenfalls auf einen kurvilinearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-Senkung und der koronaren Risikoreduktion hin. Man spricht in diesem Zusammenhang von „diminishing returns“. Dies wird deutlich, wenn man die absolute Risikoreduktion in Primär- und Sekundärpräventionsstudien vergleicht. Dabei wird klar, daß in den Sekundärpräventionsstudien (höheres absolutes Risiko) eine wesentlich stärkere Reduktion des absoluten Risikos erreicht wurde als in den Primärpräventionsstudien (niedrigeres absolutes Risiko). Dennoch lag die relative Risikoreduktion in allen Statinstudien in einer ähnlichen Größenordnung, nämlich bei etwa 30 % (abgesehen von einigen Subgruppen in einzelnen Studien, siehe unten).

Eine Tertilenanalyse der 4S-Studie weist ebenfalls in diese Richtung [24]. Patienten der Verumgruppe, deren LDL-C während der Studie über 126 mg/dl lag, wiesen eine Ereignisrate von 18,9 % auf. Bei Patienten mit einem LDL-C zwischen 105 und 126 mg/dl lag die Ereignisrate bei 13,3 %, bei Patienten mit LDL-C-Werten unter 105 mg/dl bei 11,0 %. Eine *Post-hoc*-Analyse der CARE-Daten hingegen spricht für die Existenz eines Schwellenwertes (etwa 125 mg/dl), unter dem eine weitere LDL-Senkung keinen Benefit mehr bringt [25]. Eine ähnliche Auswertung der WOSCOPS-Studie deutet darauf hin, daß der maximale Benefit der Statintherapie bei einer LDL-Senkung von etwa 25 % erreicht ist [26]. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse der HPS-Studie, in der fast 7000 Personen ein Ausgangs-LDL-C unter 115 mg/dl aufwiesen, sprechen allerdings deutlich gegen diese Annahme [5]. Sowohl die relative als auch die absolute Risikoreduktion waren in dieser Studie unabhängig vom Ausgangs-LDL-C-Wert. Aus den vorliegenden Ergebnissen läßt sich errechnen, daß die NNT (für fünf Jahre), um ein vaskuläres Ereignis zu verhindern, bei Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert über 115 mg/dl bei 17 lag, bei Patienten mit einem Ausgangswert unter 115 mg/dl (etwa 30 % der Studienpopulation; das entspricht etwa 7000 Personen) bei 21. Allerdings muß die Veröffentlichung der Detailergebnisse der HPS-Studie abgewartet werden, um Aussagen zur Frage machen zu können, ob die Risikoreduktion in dieser Studie einem kurvilinearen Verlauf folgt.

### Abschätzung des Effektes der Statintherapie

Diese Frage ist eng damit verbunden, ob die klinische Ereignisreduktion, die mit einer Statintherapie erzielt werden kann, ausschließlich oder zumindest vorwiegend durch die LDL-C-Senkung erklärbar ist, oder ob sogenannte pleiotrope Effekte (Plaquestabilisierung, Verbesserung der Endothelfunktion, antiinflammatorische Wirkung, immunsuppressive Wirkung, antioxidative Wirkung, plättchenaggregationshemmende Wirkung, günstige Beeinflussung von Nicht-LDL-Lipoproteinfraktionen) der Statine einen wesentlichen Anteil daran haben [27]. Manche dieser pleiotropen Effekte korrelieren wahr-

scheinlich mit dem Ausmaß der LDL-Senkung (da sie ebenfalls Folge der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sind), andere sind aber möglicherweise unabhängig davon (da sie nicht durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase bedingt sind). In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, die Beziehung zwischen dem Ausmaß der Risikoreduktion und der prozentuellen Senkung des Gesamtcholesterins in Studien, in denen die LDL-Senkung mit verschiedenen Medikamenten erreicht wurde, zu analysieren. Dies geht aus Tabelle 3 hervor.

Die Daten lassen erkennen, daß bei der Statintherapie eine relativ geringe Risikoreduktion pro 1 % Cholesterinsenkung zu beobachten ist. Dies würde gegen eine maßgebliche Rolle von pleiotropen Effekten sprechen. Man könnte aber auch spekulieren, daß bei hohen LDL-C-Ausgangswerten die LDL-Senkung die dominierende Rolle spielt (obgleich auch hier pleiotrope Effekte wirksam, aber von untergeordneter Bedeutung sein könnten), bei niedrigen Ausgangs-LDL-C-Werten aber die Rolle der pleiotropen Effekte in den Vordergrund tritt. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Annahme reine Spekulation ist.

In Metaanalysen der angiographisch kontrollierten Statin-studien und der 5 großen Statinstudien mit klinischen Endpunkten wurde die Frage untersucht, welcher der folgenden LDL-Parameter am besten mit dem Ausmaß des klinischen Benefits der Statintherapie korreliert, nämlich

- a) der vor der Behandlung gemessene LDL-C-Wert,
- b) die prozentuelle Senkung des LDL-C oder
- c) der unter der Statintherapie erreichte LDL-C-Wert.

Die Analysen der Angiographiestudien führten diesbezüglich zu widersprüchlichen Ergebnissen. Thompson und Mitarbeiter zeigten überzeugend, daß das Ausmaß der erzielten LDL-Senkung am besten mit den angiographischen Daten korreliert [33]. Von dieser Arbeitsgruppe wurde kürzlich auch propagiert, von dem Konzept starrer Zielwerte überhaupt abzugehen und statt dessen ein bestimmtes Ausmaß der LDL-Senkung anzustreben (in der Primärprävention mindestens 30 %, in der Sekundärprävention mindestens 40 %) [19]. Eine ähnliche Position haben jüngst auch Fazio und MacRae Linton verteidigt [13]. In weiteren Metaanalysen von angiographischen Studien wurde jedoch gefunden, daß sowohl die LDL-C-Ausgangswerte als auch die während der Studie gemessenen Wer-

te eine gute Korrelation zu den angiographischen Veränderungen aufweisen [34, 35]. Weitere Einblicke haben Auswertungen der ersten 5 großen Statinstudien gebracht. Die beste Korrelation wurde mit den LDL-C-Ausgangswerten („Pre-Treatment“ LDL-C) gefunden. Im Widerspruch dazu stehen allerdings, wie bereits erwähnt, die bisher publizierten Ergebnisse der HPS-Studie [5]. In dieser Studie scheint das Ausgangs-LDL-C keinen Einfluß auf das Ausmaß der Risikoreduktion zu haben.

Aus der Tabelle 4 wird ersichtlich, daß eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der Risikoreduktion und allen 3 Parametern besteht. Einen besonders großen Einfluß scheint die Höhe des vor der Therapie bestehenden LDL-C-Wertes zu haben. Dies ergaben auch *Post-hoc*-Analysen der 4S-, CARE- und der LIPID-Daten. In der 4S-Studie war das Ausmaß der Risikoreduktion unabhängig vom Ausgangs-LDL-C-Wert [36]. Bei Patienten der CARE-Studie mit einem Ausgangs-LDL-C-Wert zwischen 150 und 174 mg/dl führte die Statintherapie zu einer Risikoreduktion um 35 %, bei Patienten mit einem Wert zwischen 127 und 149 mg/dl kam es zu einer 26%igen Senkung, und bei Patienten mit einem Ausgangswert unter 126 mg/dl ließ sich keine Ereignisreduktion mehr nachweisen [2, 25]. Ähnlich verhielt es sich in der LIPID-Studie [3]. Bei Patienten mit einem Ausgangswert über 174 mg/dl lag die Ereignisreduktion bei 30 %, bei Patienten mit initialen Werten zwischen 135 und 173 mg/dl lag sie bei 26 % und bei Patienten mit Werten unter 135 mg/dl bei 16 %.

Die Rolle der prozentuellen LDL-Senkung ist am besten zu sehen in einer *Post-hoc*-Analyse der 4S-Studie [24]. In dieser Studie bestand eine gute Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Die Ereignisrate lag in der Patientengruppe mit einer LDL-C-Senkung unter 34 % bei 18 %, während sie in

**Tabelle 4:** Korrelation zwischen 3 verschiedenen LDL-C-Parametern und beobachteter Risikoreduktion in 5 großen Statinstudien (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS)

Parameter	Korrelationskoeffizient
„Pre-treatment“ LDL-C	0,95
% LDL-C-Senkung	0,72
„On-treatment“ LDL-C	0,67

(Nach [14])

**Tabelle 3:** Beziehung zwischen Cholesterinsenkung und Ereignisreduktion in großen Lipidinterventionsstudien

Studie	Medikament	Studiendauer [Jahre]	% Senkung des Gesamtcholesterins	% Senkung der Koronareignisrate	Senkung der Koronareignisrate/ 1 % Cholesterinsenkung
LRC/CPPT [28]	Cholestyramin	7,4	8,5	19	2,2
4S [1]	Simvastatin	5,4	29,0	33	1,1
WOSCOPS [26]	Pravastatin	4,9	20,0	31	1,6
CARE [2]	Pravastatin	5,0	20,0	24	1,2
LIPID [3]	Pravastatin	6,0	18,0	23	1,3
AFCAPS [4]	Lovastatin	5,2	18,0	37	2,1
WHO [29]	Clofibrat	5,3	9,0	20	2,2
Helsinki Heart [30]	Gemfibrozil	5,0	10,0	34	3,4
Stockholm Trial [31]	Clofibrat+Niacin	5,0	13,0	41	3,2
VA-HIT [32]	Gemfibrozil	5,1	4,0	22	5,5

(Nach [12])



der Gruppe von Patienten, die eine LDL-C-Senkung zwischen 44 und 70 % erreichten, nur bei 11 % lag. Wie bereits erwähnt, besteht jedoch eine starke Wechselwirkung zwischen dem Ausmaß der Risikoreduktion und dem Ausgangs-LDL-C-Wert. In der CARE- und in der AFCAPS-Studie wurde das Ausmaß der Risikoreduktion von weiteren Parametern moduliert [37, 38]. In beiden Studien wurde bei Patienten mit erhöhten CRP-Plasmaspiegeln die größte Risikoreduktion beobachtet. In der AFCAPS-Studie profitierten außerdem Personen mit niedrigen HDL-C-Spiegeln besonders stark von der Statintherapie.

Welche Argumente gibt es dafür, daß der unter einer Therapie erzielte LDL-C-Wert der beste Prädiktor des klinischen Benefits ist? Derartige Argumente würden dafür sprechen, das LDL-C in jedem Fall möglichst tief zu senken („*the lower, the better*“). Angeführt werden kann hier wieder die bereits erwähnte *Post-hoc*-Analyse der 4S-Studie, nach der Patienten in der niedrigsten Tertile des während der Studie gemessenen LDL-C-Wertes auch die niedrigste Ereignisrate aufwiesen (niedrigste Tertile: 11,0 %, mittlere Tertile: 13,3 %, höchste Tertile 18,9 %; die Grenzwerte lagen bei 126 mg/dl und 105 mg/dl) [24]. Allerdings geben die Autoren nicht an, ob der Unterschied zwischen den beiden letzteren Gruppen statistisch signifikant ist. Nach den bisher publizierten Daten lassen sich für die HPS-Studie ähnliche Zusammenhänge erwarten. In der AFCAPS/TextCAPS-Studie konnte allerdings keine Korrelation zwischen „On-Treatment“-LDL-C und Ereignisreduktion nachgewiesen werden [38]. In dieser Studie war der unter Therapie gemessene Apolipoprotein-B-Spiegel prädiktiv. Die Ergebnisse der Post-CABG-Studie [39, 40] und der ASAP-Studie [41] sprechen für den Benefit einer stärkeren Senkung des LDL-C-Spiegels. In der Post-CABG-Studie wurden 1351 Patienten, die eine koronare Venenbypassoperation hinter sich hatten, mit zwei unterschiedlich aggressiven Therapiestrategien behandelt. Im ersten Arm wurde versucht, das LDL-C deutlich unter 100 mg/dl zu senken, im zweiten Arm wurde eine moderate LDL-C-Senkung angestrebt. Im aggressiven Therapiearm wurde ein LDL-C von 95–97 mg/dl (40 % LDL-Senkung) erreicht, im moderaten Arm lag das LDL-C zwischen 132 und 136 mg/dl (13 % LDL-Senkung). Die angiographische Progression der Atherosklerose in den Venenbypässen konnte durch die aggressive LDL-Senkung signifikant stärker gebremst werden als durch die moderate Therapie. In den harten klinischen Endpunkten konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (auch nicht bei einem Follow-up nach 7,5 Jahren).

Interessante Ergebnisse erbrachte die ASAP-Studie. In dieser Studie wurde der Einfluß von 2 verschiedenen Therapiestrategien auf die Progression der Karotis-Intima-Media-Dicke bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie untersucht (40 mg Simvastatin vs 80 mg Atorvastatin). Das LDL-C wurde in der Simvastatin-Gruppe um 41 % gesenkt, in der Atorvastatin-Gruppe um etwa 51 %. In der Atorvastatin-Gruppe kam es während der 2jährigen Beobachtungsdauer zu einer signifikanten Abnahme der Intima-Media-Dicke (–31 µm), während die Intima-Media-Dicke in der Simvastatin-Gruppe signifikant zunahm (+36 µm). Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß (zumindest bei Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten) eine LDL-C-Senkung von mindestens 45 % nötig ist, um einen kompletten Stillstand der Atheroskleroseprogression zu erreichen.

Häufig werden in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse der AVERT- [42] und der MIRACLE-Studie [43] angeführt. In der AVERT-Studie wurden 341 Patienten mit stabiler Angina pectoris und einer zumindest 50 %-Stenose in mindestens einer Koronararterie entweder mit PTCA und konventioneller medikamentöser Therapie oder mit einer aggressiven Lipidsenkung (80 mg Atorvastatin) behandelt. In der Atorvastatin-Gruppe wurde das LDL-C um 46 % auf einen Wert von 77 mg/dl gesenkt. In der PTCA-Gruppe wurde nur eine 18%ige LDL-Senkung auf einen Wert von 119 mg/dl erreicht. Nach etwa 18 Monaten lag die Rate an Revaskularisationseingriffen und Hospitalisierungen wegen Angina pectoris in der Atorvastatin-Gruppe signifikant niedriger als in der PTCA-Gruppe. Allerdings bestand kein Unterschied in der Inzidenz harter Endpunkte. In der MIRACLE-Studie wurden 3080 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder mit Non-Q Wave-Infarkt durch 4 Monate entweder mit Placebo oder mit 80 mg Atorvastatin behandelt. In der Verumgruppe sank das LDL-C um 52 % auf einen Wert von 72 mg/dl. Es konnte kein Unterschied in der Inzidenz harter Endpunkte beobachtet werden. Allerdings traten in der Atorvastatin-Gruppe signifikant weniger symptomatische Ischämien und Notfallhospitalisierungen (6,2 % vs 8,4 %,  $p = 0,02$ ) auf. Dies könnte durch eine Verbesserung der Endothelfunktion durch die aggressive Statintherapie erklärbar sein. Außerdem wurden in dieser Gruppe signifikant weniger Schlaganfälle beobachtet (12 vs 24,  $p = 0,045$ ).

Weitere Argumente, die für den Vorteil einer aggressiven LDL-Senkung sprechen, kommen von 2 Studien, in denen der Einfluß unterschiedlich aggressiver Therapiestrategien auf die Endothelfunktion untersucht wurde. In der Studie von Baller und Mitarbeitern [44] konnte nachgewiesen werden, daß die koronare Flußreserve durch eine Senkung des LDL-C von 165 auf 95 mg/dl mit Simvastatin signifikant (+20 %) gebessert werden kann. Noch relevanter erscheinen die Ergebnisse der Studie von Shechter und Mitarbeitern [45], die zeigen, daß durch Senkung des LDL-C auf 77 mg/dl die flußmedierte Vasodilatation stärker verbessert werden kann als durch Senkung auf 106 mg/dl.

All diese Studien belegen zwar eindrucksvoll die Sicherheit einer aggressiven, hochdosierten Statintherapie, sind jedoch nicht dazu geeignet, die Frage zu beantworten, ob eine aggressive LDL-C-Senkung (Zielwert unter 75 mg/dl) einer moderateren Senkung (Zielwert unter 100 mg/dl) im Hinblick auf die Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte überlegen ist.

Die Tatsache, daß in der 4S-Studie das Ausmaß der Risikoreduktion unabhängig vom Ausgangs-LDL-C-Wert war [36], kann auch als Argument gegen die Hypothese „*the lower, the better*“ gewertet werden, und zwar aus folgendem Grund: In dieser Studie wurde die Statindosis gesteigert, wenn der angestrebte LDL-Zielwert nicht erreicht wurde. Das bedeutet, daß Patienten mit höheren Ausgangswerten durchschnittlich wahrscheinlich eine höhere Statindosis erhielten als Personen mit niedrigeren Ausgangswerten. Deshalb wurde bei Patienten mit höheren Ausgangswerten auch eine stärkere LDL-C-Senkung erzielt. Daß dennoch kein Unterschied im Ausmaß der Risikoreduktion beobachtet wurde, spricht also gegen die Hypothese, daß ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-Senkung und der Risikoreduktion besteht. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch in der AFCAPS/TextCAPS-Studie beobachtet [4].

**LDL-C-Zielwert**

Aus den bisher angeführten Studien läßt sich nicht eindeutig sagen, wo der optimale Zielwert für die LDL-C-Senkung liegt. Allerdings sind zahlreiche Ergebnisse mit der Hypothese kompatibel, daß bei Hochrisikopersonen eine Senkung des LDL-C unter 100 mg/dl angestrebt werden sollte. Die Frage nach dem optimalen Zielwert wird erst dann endgültig geklärt sein, wenn die Ergebnisse jener Studien vorliegen, die zur Beantwortung dieser Frage angelegt wurden [14, 18]. Dazu zählen die SEARCH-Studie (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), die TNT-Studie (Treating to New Targets) und die IDEAL-Studie (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering). Zwei weitere interessante Studien, die zur Beantwortung dieser Frage beitragen sollen, sind die PROVE-IT (The Pravastatin or Atorvastatin and Infection Therapy) und die REVERSAL (Regression/Surrogate Clinical Endpoint Study)-Studie. Bei ersterer Studie handelt es sich um eine klinische Endpunktstudie, in der zweiten Studie wird mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls die Atheroskleroseprogression gemessen. Die erwähnten Studien sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Allerdings muß einschränkend festgestellt werden, daß in all diesen Studien nur Patienten mittleren oder höheren Alters mit bereits manifester KHK untersucht werden. Die extrem wichtige Frage nach den optimalen LDL-C-Zielwerten für die Primärprävention wird daher auch nach Vorliegen der Ergebnisse dieser Studien nicht beantwortet sein.

**■ Haben die Ergebnisse der Heart Protection Study [5] praktische Konsequenzen?**

Am American Heart Meeting 2001 wurden die Ergebnisse dieser Studie erstmals oral präsentiert. Die schriftliche Publikation der detaillierten Ergebnisse erfolgte allerdings bislang

noch nicht. Sie ist aber in naher Zukunft zu erwarten. Es handelt sich um die größte bisher durchgeführte Statinstudie. eingeschlossen wurden insgesamt 20.536 Hochrisikopatienten mit folgenden Erkrankungen: manifeste KHK, Diabetes mellitus, PAVK, arterielle Hypertonie. In einem 2 × 2-faktoriellen Design wurden die Patienten einem von 4 Behandlungsarmen zugeordnet: 1. ausschließlich Placebo, 2. Placebo + 40 mg Simvastatin, 3. Vitamin-Cocktail (650 mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C, 20 mg Beta-Carotin) + Placebo, 4. Vitamin-Cocktail + 40 mg Simvastatin. Etwa 20 % der Patienten des Placeboarmes begannen im Verlauf der Studie ebenfalls mit einer Statintherapie, und etwa 15 % der Patienten aus der Verumgruppe brachen im Verlauf der Studie die Statinbehandlung ab. Die Vitamingabe hatte auf keinen der Endpunkte einen signifikanten Effekt. Durch die Simvastatingabe konnte die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse signifikant (-24 %) gesenkt werden. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde ebenfalls signifikant um 17 % reduziert. Die Gesamtmortalität verminderte sich um 12 % (p < 0,001). Die Inzidenz apoplektischer Insulte sank um 27 % (p < 0,00001). Besonders interessant war die Beobachtung, daß Patienten mit einem Ausgangs-LDL-C unter 115 mg/dl (n = 6793) oder unter 100 mg/dl (n = 3500) im gleichen Ausmaß von der Statintherapie profitierten wie Patienten mit höheren LDL-C-Werten. Wie bereits erwähnt, steht dieser Befund in deutlichem Widerspruch zu den Ergebnissen einer vielzitierten *Post-hoc*-Analyse der CARE-Studie [2, 25], die zeigte, daß Personen mit einem Ausgangs-LDL-C-Wert unter 125 mg/dl nicht von der Therapie mit 40 mg Pravastatin profitierten.

Welche praktischen Konsequenzen ergeben sich aus den HPS-Daten? Die wohl weitreichendste Konsequenz besteht darin, daß aufgrund dieser Ergebnisse praktisch alle Patienten der Hochrisikokategorie eine Statintherapie erhalten sollten, unabhängig von ihrem Ausgangs-LDL-C (sofern keine KI vorliegt). Dabei sollte in jedem Fall eine 30–40%ige LDL-C-Senkung angestrebt werden.

**Tabelle 5:** Neue Statinstudien zur Beantwortung der Frage, ob die Hypothese „the lower, the better“ zutreffend ist

Studie	n, KHK-Status	Medikamente	Endpunkte	Dauer (voraussichtliches Ende)
Treating to New Targets (TNT)	10.000 + KHK	10 vs 80 mg Atorvastatin	1. MACE* 2. Andere KHK-Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse, PAVK, Hospital. wegen Herzinsuffizienz, Gesamtmortalität	5 Jahre (2004)
Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocystein (SEARCH)	10.000 ± KHK	20 vs 80 mg Simvastatin	1. MACE + PTCA/CABG 2. Schlaganfall, alle KHK-Ereignisse (nach Tertilen des Ausgangs-Cholest.), KHK-Ereign. im 1. Jahr vs später 3. Gesamtmortalität . . .	5 Jahre (2004)
Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid-lowering (IDEAL)	7.600 + KHK	20–40 mg Simvastatin vs 80 mg Atorvastatin	1. MACE 2. Andere KHK-Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse, PAVK, Hospital. wegen Herzinsuff., Gesamtmortalität	5,5 Jahre (2004/5)
PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)	4.000 + ACS	40 mg Pravastatin vs 80 mg Atorvastatin	1. MACE 2. Andere KHK-Ereignisse	2 Jahre (2002/3)
Regression/surrogate clinical endpoint (REVERSAL)	600 + KHK	40 mg Pravastatin vs 80 mg Atorvastatin	1. %-Änderung des Plaque-volumens (gem. mit IVUS)	18 Monate (2002/3)

\*Major Coronary Events: nichttödl. MI, KHK-Tod



**Tabelle 6:** Risikokategorien, entsprechend der Höhe des Zehnjahresrisikos

KHK oder KHK-Äquivalent (Zehnjahresrisiko > 20 %)	Hohes Risiko
2 oder mehr Risikofaktoren (Zehnjahresrisiko < 20 %)	Mittleres Risiko
0–1 Risikofaktor (Zehnjahresrisiko < 10 %)	Niedriges Risiko

Bei aller theoretischen Diskussion, welcher Parameter („Pre-Treatment“-LDL-C, prozentuelle Senkung, „On-Treatment“-LDL-C) den höchsten prädiktiven Wert aufweist, muß festgestellt werden, daß in der klinischen Praxis der unter Therapie erreichte LDL-C-Wert am einfachsten zu kontrollieren ist und damit am praxisgerechtesten erscheint. Er wird daher von den meisten Experten als Zielparame-ter empfohlen. Dennoch soll an diesem Punkt nochmals darauf hingewiesen werden, daß es namhafte Experten gibt, die empfehlen, ein bestimmtes Mindestmaß einer relativen LDL-C-Senkung anzustreben und nicht nur den unter Therapie erreichten LDL-C-Wert als Zielparame-ter im Auge zu haben. Wie bereits erwähnt, empfiehlt die Arbeitsgruppe um Thompson eine LDL-C-Senkung von mindestens 30 % für die Primärprävention und von mindestens 40 % für die Sekundärprävention [19]. Auch die Gruppe von Fazio und MacRae Linton empfiehlt, eine LDL-C-Senkung von mindestens 30–40 % anzustreben [13]. Für Patienten mit mittleren LDL-C-Werten ergibt sich daraus keine wesentliche Änderung der therapeutischen Strategie. Für Hochrisikopatienten mit niedrigen Ausgangs-LDL-Werten resultiert daraus allerdings eine wesentlich aggressivere Vorgangsweise als sie gemäß der ATP III-Richtlinien empfohlen wird. Im Licht der Ergebnisse der HPS-Studie (Patienten mit LDL-C-Ausgangswerten unter 100 mg/dl hatten denselben Benefit wie Patienten mit höheren LDL-C-Werten) scheint diese Vorgangsweise aber absolut gerechtfertigt. Bei Hochrisikopatienten sollte eine LDL-C-Senkung unter 100 mg/dl angestrebt werden. Das Ausmaß der Senkung sollte mindestens 40 % betragen (auch bei niedrigem Ausgangs-LDL-C-Wert). Bei Patienten mit sehr hohem Ausgangs-LDL-C ist das Erreichen eines Zielwertes unter 100 mg/dl oft unrealistisch. Bei diesen Patienten sollte eine LDL-C-Senkung von mindestens (40–)50 % angestrebt werden. Wenn trotz dieser Maßnahme eine Progredienz der KHK nicht zu verhindern ist, sollte die Durchführung einer LDL-Apherese erwogen werden.

### ■ Wie sollte man in der Primär- und Sekundärprävention praktisch vorgehen?

Die derzeit besten Empfehlungen für die Lipidsenkung stellen nach Meinung vieler Experten die neuen ATP III-Richtlinien dar, die im Frühjahr 2001 veröffentlicht wurden [6] und 3 Risikokategorien unterscheiden (Tab. 6). Folgendes praktisches Vorgehen wird empfohlen:

1. Feststellung, ob Manifestationen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder ein sog. KHK-Äquivalent vorliegen

Als *KHK-Manifestationen* gelten: St. p. Myokardinfarkt, angiographisch verifizierte KHK, Angina pectoris mit po-

sitivem Ischämienachweis (Ergometrie, Myokardszintigraphie), St. p. PTCA oder St. p. Bypassoperation

Als *KHK-Äquivalente* gelten: symptomatische Karotistenose, symptomatische PAVK, abd. Aortenaneurysma, Typ 2-Diabetes, Zehnjahresrisiko über 20 %.

Die Bewertung des Diabetes als KHK-Äquivalent geht auf eine Untersuchung von Haffner und Mitarbeitern zurück, die in einer finnischen Population durchgeführt wurde [46]. In jüngster Zeit hat sich um diese Frage eine heftige Kontroverse entwickelt. In einer schottischen Population konnte das Ergebnis von Haffner nicht reproduziert werden [47]. In dieser Studie lag das kardiovaskuläre Risiko neuentdeckter Typ 2-Diabetiker deutlich unter jenem von Patienten, die kürzlich ein erstes Koronareignis erlitten hatten. Jeden Diabetiker als Hochrisikopatienten zu bezeichnen ist daher sicher eine zu starke Vereinfachung. Der Diabetes ist ein heterogenes Krankheitsbild, das Patienten mit sehr stark unterschiedlichem Risiko umfaßt. Junge, gut eingestellte Typ 1-Diabetiker haben ein koronares Zehnjahresrisiko, das deutlich unter 20 % liegt. Dasselbe kann für jüngere, neudiagnostizierte Typ 2-Diabetiker gelten, bei denen keine weiteren Risikofaktoren vorliegen. Diese Patienten machen allerdings nur eine kleine Subgruppe der Typ 2-Diabetiker aus. Aufgrund dieser Befunde scheint es sinnvoll, eine etwas genauere Definition von Hochrisiko-Diabetikern vorzunehmen. Als KHK-Äquivalent sollte man meiner Meinung nach jene Typ 2-Diabetiker betrachten, bei denen zumindest ein weiterer klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden ist oder bei denen die Stigmata des metabolischen Syndroms vorliegen.

Wenn eine oder mehrere dieser Diagnosen (KHK oder KHK-Äquivalent) vorliegen, erübrigen sich weitere Überlegungen zur Risikoeinschätzung. Es handelt sich dann um eine Person der Hochrisikogruppe.

2. Wenn keine dieser Diagnosen vorliegt, Feststellung, ob einer der folgenden klassischen Risikofaktoren vorhanden ist:
- Zigarettenrauchen
  - Hypertonie (über 140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie)
  - Niedriges HDL-C (unter 40 mg/dl)
  - Familienanamnese für prämaturre KHK (erstgradiger männlicher Verwandter unter 55 Jahren, erstgradige weibliche Verwandte unter 65 Jahren)
  - Alter (Männer über 45 Jahre, Frauen über 55 Jahre)

Liegen 2 oder mehr dieser Risikofaktoren vor, Feststellung des Zehnjahresrisikos (harte Endpunkte) an Hand von Framingham-Risikotabellen (abrufbar über die Internetadresse: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm)).

3. Aufgrund des Ergebnisses der Risikokalkulation Zuordnung zu einer der 3 Risikokategorien und Feststellung des LDL-C-Zielwertes bzw. des Initiationswertes für die Einleitung einer medikamentösen Therapie (Tabelle 7).
4. Einleitung einer Lebensstiltherapie, wenn entsprechende Initiationswerte überschritten sind. Bei Hochrisikokategorie gleichzeitige Einleitung einer medikamentösen Therapie.
5. Wenn nach 3monatiger Lebensstiltherapie Zielwerte nicht erreicht, Erwägung einer medikamentösen Therapie.

6. Identifikation eines metabolischen Syndroms und Behandlung, wenn nach 3monatiger Lebensstiltherapie noch immer vorhanden.

Definitionsgemäß liegt dann ein metabolisches Syndrom vor, wenn mindestens 3 der in der Tabelle 8 aufgelisteten Faktoren vorhanden sind.

Das metabolische Syndrom stellt einen wichtigen und wahrscheinlich den häufigsten Risikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen dar. Die vorrangigste Maßnahme bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms ist die Einleitung einer Lebensstiltherapie. Wenn diese erfolglos bleibt, sollten entsprechende medikamentöse Therapiemaßnahmen erwogen werden (Lipidsenkung, anti-hypertensive Therapie, eventuell ASS). Von einigen Autoritäten wird für Personen mit einem metabolischen Syndrom die Senkung des LDL-C zumindest unter 130 mg/dl empfohlen (auch wenn weniger als 2 der klassischen Risikofaktoren vorliegen). Dasselbe gilt für Personen mit eingeschränkter Glukosetoleranz.

7. Behandlung erhöhter Triglyzeride (Tabelle 9)

Wenn stark erhöhte Triglyzeride (> 500 mg/dl) vorliegen, sollte primär eine triglyzeridsenkende Therapie eingeleitet werden, ansonsten ist das LDL-Ziel anzustreben. Wenn die Triglyzeride nach Erreichen des LDL-C-Ziels noch über 200 mg/dl liegen, so sollte die Erreichung des entsprechenden Nicht-HDL-C-Zielwertes angestrebt werden.

**Tabelle 7:** LDL-Zielwerte und Grenzwerte für die Einleitung einer medikamentösen LDL-Senkung

Risikokategorie	LDL-C-Ziel [mg/dl]	Initiationswert für TLC* [mg/dl]	Initiationswert für med. Therapie [mg/dl]
KHK oder KHK-Äquivalent (Zehnjahresrisiko > 20 %)	< 100	≥ 100	≥ 100**
≥ 2 Risikofaktoren (Zehnjahresrisiko < 20 %)	< 130	≥ 130	Zehnjahresrisiko 10–20 %: ≥ 130 Zehnjahresrisiko < 10 %: ≥ 160
0–1 Risikofaktor (Zehnjahresrisiko meist < 10 %)	< 160	≥ 160	≥ 190 (160–190: med. optional)

\* „Therapeutic lifestyle change“ (therapeutische Lebensstiländerung)  
 \*\* Entsprechend den Ergebnissen der HPS-Studie sollte jeder Patient der Hochrisikokategorie ein Statin erhalten (sofern keine KI vorliegt)

**Tabelle 8:** Definition des metabolischen Syndroms (nach ATP III)

Risikofaktor	Definierender Wert
1. Viszerale Adipositas Männer Frauen	Bauchumfang > 102 cm > 88 cm
2. Triglyzeride	≥ 150 mg/dl
3. HDL-Cholesterin Männer Frauen	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
4. Blutdruck	≥ 130/≥ 85 mmHg
5. Nüchternblutzucker	≥ 110 mg/dl

8. Wenn nach Erreichen des LDL-C- bzw. des Nicht-HDL-C-Ziels noch ein niedriges HDL-C vorliegt (< 40 mg/dl), so sollte bei Hochrisikopatienten der Einsatz eines HDL-C-steigernden Medikaments erwogen werden (Fibrat, Nikotinsäure) (Tab. 10).

In der Tabelle 11 ist das mit den zur Zeit am Markt befindlichen Statinen bzw. mit einem neuen Statin (Rosuvastatin) durchschnittlich erzielbare Ausmaß der LDL-C-Senkung angegeben. Eine Verdoppelung der Statindosis bewirkt meist eine Zunahme der LDL-C-Senkung um etwa 6 % [18].

Eine interessante und vielversprechende Therapieoption stellt eine neue Medikamentenklasse dar, die selektiven Cholesterinresorptionshemmer [48, 49]. Ein Vertreter dieser Klasse, Ezetimibe, steht kurz vor der Markteinführung. In einer Dosis von 10 mg kann damit eine LDL-C-Senkung von 18 % in der Monotherapie erreicht werden. Wenn man die niedrigste Dosis eines der Statine mit 10 mg Ezetimibe kombiniert, kann eine zusätzliche LDL-C-Senkung um ebenfalls etwa 18 % erreicht werden. Dies entspricht ca. der dreifachen Verdoppelung der Statindosis. Das heißt, daß die Kombination einer niedrigen Statindosis mit 10 mg Ezetimibe etwa gleich effektiv sein dürfte wie die maximale Dosis eines der potenten Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin). Die Nebenwirkungsrate dürfte bei der Kombinationstherapie aber deutlich niedriger liegen.

Ein neues hochpotentes Statin befindet sich ebenfalls kurz vor seiner Markteinführung, nämlich Rosuvastatin. In einer Do-

**Tabelle 9:** Einteilung der Hypertriglyzeridämie

Triglyzeridwert [mg/dl]	Kategorie
< 150	Normal
150–199	Grenzwertig erhöht
200–499	Erhöht
≥ 500	Stark erhöht

**Tabelle 10:** Vergleich der Zielwerte für das LDL-C und das Nicht-HDL-C

Risikokategorie	LDL-C Ziel [mg/dl]	Nicht-HDL-C-Ziel [mg/dl]
KHK oder KHK-Äquivalent	< 100	< 130
≥ 2 Risikofaktoren	< 130	< 160
Zehnjahresrisiko < 10 %	< 160	< 190
0–1 Risikofaktor	< 160	< 190

**Tabelle 11:** Vergleich des Ausmaßes der LDL-Senkung durch unterschiedliche Dosen verschiedener Statine

Atorva	Statindosis [mg]					%Senkung LDL-C
	Simva	Lova	Prava	Fluva	Rosuva**	
–	10	20	20	40	–	27
10	20	40	40	80*	5	36
20	40	80			10	42
40	80				20	48
80					40	54
					80	60

\* „Modified release“-Form  
 \*\* Noch nicht zugelassen

sierung von 10 mg bewirkt dieses Statin bereits eine etwa 50%ige LDL-C-Senkung. In einer Dosis von 80 mg kann damit eine LDL-C-Senkung von bis zu 65 % erzielt werden. Es konnte gezeigt werden, daß mit dieser Substanz das LDL-C bei einem höheren Prozentsatz von Patienten unter die empfohlenen Zielwerte gesenkt werden kann als mit den bisher verfügbaren Statinen.

Unsere Arbeitsgruppe hat zusammen mit der Landesklinik für Neurologie der Christian-Doppler-Klinik in Salzburg vor etwa 3 Jahren eine große prospektive Studie gestartet, in der in einer Stichprobe der Salzburger Bevölkerung (etwa 1000 gesunde Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren und etwa 1000 gesunde Männer im Alter zwischen 40 und 55 Jahren) die Rolle etablierter und neuer kardiovaskuläre Risikofaktoren (Insulinresistenz, viszerale Adipositas, Small-dense-LDL, Homozystein, Lp(a), hsCRP, genetische Polymorphismen) untersucht wird. Die Studie trägt den Namen SAPHIR (Salzburger Atherosklerose-Präventionsprogramm bei Personen mit hohem Infarkt-Risiko). Dazu wird bei allen Personen unter anderem die Intima-Media-Dicke der Karotiden und der B-Score bestimmt. Bisher wurden etwa 1500 Personen untersucht.

Eine Frage, die sich stellt, ist, wieviel Personen dieser Population mit einem Statin behandelt werden müßten, wenn man den ATP III-Empfehlungen folgt. Personen mit Diabetes (n = 34) und klinischen KHK-Manifestationen (n = 43) wurden für die folgende Analyse ausgeschlossen. Es wurden Daten von 419 Frauen und 525 Männern ausgewertet. Die verwendeten Definitionen der Risikokategorien sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Die Tabellen 13 und 14 zeigen die prozentuelle Aufteilung der männlichen und weiblichen Studienpopulation in die verschiedenen Risikokategorien.

Eine weitere wichtige Frage ist, welcher Teil der Studienpopulation entsprechend den ATP III-Empfehlungen mit einer Statintherapie behandelt werden müßte. Die mittlere Kolonne der Tabellen 15 und 16 gibt die Zahl der Patienten an, die über den Ziel- bzw. über den Initiationswerten für die Statin-

therapie liegen. In der rechten Spalte sind jene Zahlen angegeben, die sich ergeben, wenn man eine 10 %-LDL-C-Senkung durch Lebensstilmaßnahmen annimmt.

### ■ Schlußfolgerung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß es keinen Zweifel am klinischen Benefit einer LDL-C-Senkung mittels Statinen geben kann. Die im letzten Jahr veröffentlichten ATP III-Richtlinien stellen eine gute und praxisnahe Hilfestellung für die Therapieentscheidung dar. Die Entscheidung ist aber immer individuell zu treffen und hat letztendlich der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes zu obliegen. Die wichtige Frage, ob eine noch aggressivere LDL-C-Senkung zu niedrigeren Zielwerten (unter 80 mg/dl) einen zusätzlichen Nutzen bringt, ist noch nicht beantwortet. Wenn ein solcher Zusatznutzen besteht, so muß er jedenfalls gegen das möglicherweise erhöhte Nebenwirkungsrisiko einer besonders aggressiven, hochdosierten Statintherapie abgewogen werden. Es ist zu erwarten, daß die Ergebnisse laufender randomisierter Doppelblindstudien zur Klärung dieser Frage wesentlich beitragen werden. Die Ergebnisse der HPS-Studie legen den Schluß nahe, daß bei Hochrisikopatienten eine LDL-Senkung im Ausmaß von 30–40 % in jedem Fall erfolgen sollte, auch wenn ein niedriger Ausgangswert des LDL-C vorliegt. Nach den Ergebnissen der SAPHIR-Studie sollten etwa 20 % der Männer zwischen 40 und 55 Jahren und etwa 8 % der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren mit einem Statin behandelt werden. Mit Ezetimibe steht ein erster Vertreter einer neuen Medikamentengruppe, der selektiven Cholesterinresorptions-hemmer, kurz vor der Markteinführung. Die Kombination einer niedrigen Statindosis mit Ezetimibe führt zu einer sehr effektiven LDL-C-Senkung, die in derselben Größenordnung liegt, wie sie durch Maximaldosen hochpotenter Statine erzielt werden kann.

**Tabelle 12:** Vergleich verschiedener Risikokategorien, definiert durch das Zehnjahresrisiko (errechnet mit unterschiedlichen Risikoalgorithmen)

Risikokategorie	Framingham	ATP III	PROCAM
Hoch	> 20 %	> 20 %	> 10 %
Mittel	10–20 %	10–20 %	5–10 %
Niedrig	< 10 %	< 10 %	< 5 %

**Tabelle 13:** Risikostratifizierung der männlichen Studienpopulation (n = 525)

Risikokategorie	Framingham	ATP III	PROCAM
Hoch	5,3 %	5,3 %	8,8 %
Mittel	37,4 %	20,8 %	16,1 %
Niedrig	57,3 %	73,9 %	75,1 %

**Tabelle 14:** Risikostratifizierung der weiblichen Studienpopulation (n = 419)

Risikokategorie	Framingham	ATP III	PROCAM
Hoch	0,3 %	0,0 %	8,7 %
Mittel	11,1 %	1,3 %	12,9 %
Niedrig	88,6 %	98,7 %	78,4 %

**Tabelle 15:** Anteil der männlichen Studienpopulation über Ziel- bzw. Grenzwerten für lipidsenkende Therapie

	Anteil der Studienpopulation (bei Verwendung der gemessenen LDL-C-Werte)	Anteil der Studienpopulation (unter Annahme einer 10 %-LDL-C-Senkung mit Diät)
Über	n (%)	n (%)
Zielwert	242 (49,4 %)	184 (37,6 %)
Initiationswert	157 (32,0 %)	96 (19,6 %)

**Tabelle 16:** Anteil der weiblichen Studienpopulation über Ziel- bzw. Grenzwerten für lipidsenkende Therapie

	Anteil der Studienpopulation (bei Verwendung der gemessenen LDL-C-Werte)	Anteil der Studienpopulation (unter Annahme einer 10 %-LDL-C-Senkung mit Diät)
Über	n (%)	n (%)
Zielwert	140 (36,9 %)	96 (25,3 %)
Initiationswert	72 (19,0 %)	30 (7,9 %)

## Literatur

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
3. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
5. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 53–6.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
7. Jacobson TA. „The lower the better“ in hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann Intern Med* 2000; 133: 549–54.
8. The International Task Force. Coronary heart disease: Reducing the risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 205–71.
9. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
10. Assmann G, Carmena R, Cullen P, Fruchart JC, Jossa F, Lewis B, Mancini M, Paoletti R. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 1999; 100: 1930–8.
11. Brown WV. Debate: „How low should LDL cholesterol be lowered for optimum prevention of vascular disease?“ Viewpoint: „Below 100 mg/dl“. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 12–5.
12. Durrington PN, Illingworth DR. Lipid-lowering drug therapy: more knowledge leads to more problems for composers of guidelines. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 345–9.
13. Fazio S, Linton MF. Debate: „How low should LDL cholesterol be lowered?“ Viewpoint: „It doesn't need to be very low“. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 8–11.
14. Forrester JS, Bairey-Merz CN, Kaul S. The aggressive low density lipoprotein lowering controversy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1419–25.
15. Gaw A, Packard CJ. At what level of coronary heart disease risk should a statin be prescribed? *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 363–7.
16. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436–9.
17. Jackson PR, Ramsay LE. Debate: at what level of coronary heart disease risk should a statin be prescribed? *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 357–61.
18. Jones PH. Lipid-lowering treatment in coronary artery disease: how low should cholesterol go? *Drugs* 2000; 59: 1127–35.
19. Thompson GR, Packard CJ, Stone AN. Goals of statin therapy: three viewpoints. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 26–33.
20. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
21. Kannel WB. The Framingham Study: Its 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb* 2000; 6: 60–6.
22. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104: 1108–13.
23. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276–82.
24. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453–60.
25. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, Pfeffer MA, Braunwald E. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97: 1446–52.
26. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–5.
27. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712–9.
28. Lipid Research Clinics Program. *JAMA* 1984; 252: 2545–8.
29. W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1980; 2: 379–85.
30. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45.
31. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–81.
32. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Dchechtman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
33. Thompson GR, Hollyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 386–8.
34. Ballantyne CM, Herd JA, Dunn JK, Jones PH, Farmer JA, Gotto Jr AM. Effects of lipid lowering therapy on progression of coronary and carotid artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 354–61.
35. Watts GF, Burke V. Lipid-lowering trials in the primary and secondary prevention of coronary heart disease: new evidence, implications and outstanding issues. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 341–55.
36. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345: 1274–5.
37. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230–5.
38. Gotto Jr AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendorfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477–84.
39. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153–62.
40. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, Forrester JS, Gobel FL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Terrin ML, White C. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG Investigators. *Circulation* 2000; 102: 157–65.
41. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–81.
42. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–6.
43. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
44. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, Lehmann J. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 2871–5.
45. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Merz CN. Improvement in endothelium-dependent brachial artery flow-mediated vasodilation with low-density lipoprotein cholesterol levels <100 mg/dl. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1256–9, A6.
46. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
47. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939–42.
48. Stein EA. Managing dyslipidemia in the high-risk patient. *Am J Cardiol* 2002; 89: 50C–7C.
49. Leitersdorf E. Selective cholesterol absorption inhibition: a novel strategy in lipid-lowering management. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 116–9.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)